

**PRIORITY  
DOCUMENT**  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)



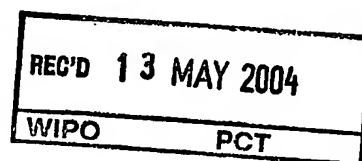
**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung  
einer Patentanmeldung**

**Aktenzeichen:**

103 14 097.2

**Anmeldetag:**

27. März 2003



**Anmelder/Inhaber:**

ALTANA Pharma AG, Konstanz/DE

**Bezeichnung:**

Verfahren zur Herstellung von kristallinen  
Ciclesonide mit definierter Partikelgröße

**IPC:**

C 07 J, A 61 K, A 61 P

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 18. August 2003  
Deutsches Patent- und Markenamt  
Der Präsident  
Im Auftrag

Hintermeier

**Verfahren zur Herstellung von kristallinem Ciclesonide mit definierter Partikelgröße****Anwendungsgebiet der Erfindung**

Die Erfindung betrifft ein neues Verfahren zur Herstellung von kristallinem Ciclesonide mit einer vorteilhaften Partikelgröße und Partikelgrößenverteilung und die Verwendung zur Herstellung von pharmazeutischen Zubereitungen, insbesondere zur topischen Anwendung. Das nach dem neuen Verfahren erhaltene kristalline Ciclesonide weist vorteilhafte Eigenschaften auf, insbesondere für die Weiterverarbeitung zu inhalierbaren oder nasal zu verabreichenden pharmazeutischen Zubereitungen.

**Bekannter technischer Hintergrund**

Sjoestroem et al [J. Pharm. Sci (1993), 82(6), 584-9] beschreiben ein Verfahren zur Herstellung von kleinen Partikeln von schlecht wasserlöslichen Wirkstoffen durch Ausfällen in Öl-in-Wasser Emulsionen. Dazu wurden die Steroide Cholesterolacetat und  $\beta$ -Sitosterol in einem organische Lösungsmittel gelöst und mit Wasser in Gegenwart eines Surfactant eine Emulsion hergestellt. Durch Verdampfen des organischen Lösungsmittels wird ein Niederschlag des Steroids erhalten, mit Teilchengrößen hinunter bis zu 25 nm.

Hem et al [J. Pharm. Sci (1967), 56(2), 229-233] beschreiben den Mechanismus der Kristallisation von Hydrocortison unter Ultraschall-Einwirkung.

Die EP-142309-A2 beschreibt die Herstellung von Wirkstoffen durch Auflösen in einem organischen Lösungsmittel und Mischen mit einem Nichtlösungsmittel für den Wirkstoff. Epostane wurde zu diesem Zweck in Dimethylformamid (DMF) gelöst und Wasser zugegeben. Der so erhaltene Niederschlag weist Partikelgrößen auf, die in einem engen Größenbereich liegen.

Ruch et al [Journal of Colloid and Interface Science (2000), 229(1), 207-211] beschreiben die Herstellung von Budesonide Partikeln im Mikrometer Größenbereich durch Ausfällen im Ultraschallbad. Dazu wird unter Ultraschall-Einwirkung Wasser zu Lösungen von Budesonide gegeben, bis ein Niederschlag erhalten wird oder im Fall von Lösung von Budesonide in Lösungsmittelgemischen, wird das leicht flüchtigere Lösungsmittel bei Raumtemperatur verdampft.

Die WO90/03782 betrifft ein Verfahren zur Herstellung eines feinverteilten Feststoffes durch Auflösen des Feststoffes in einem flüssigen Trägerlösungsmittel um eine Injektionslösung zu bilden und Zugabe

der Injektionslösung zu einem Antilösungsmittel bei dem es sich um ein superkritisches Fluidum, ein komprimiertes, verflüssigtes Gas oder einen dichten Dampf handelt.

Die WO92/08730 beschreibt ein Verfahren zur Kristallisation von organischen Substanzen, insbesondere Steroiden. Dazu wird das Steroid in einer ternären Mischung aus lipophilem Lösungsmittel, hydrophilem Lösungsmittel und einem oberflächenaktiven Stoff gelöst und kristallisiert. Dadurch sollen vorbestimmbare und homogene Partikelgrößen auf nicht-mechanischem Wege erhalten werden.

Die WO00/38811 beschreibt eine Apparatur zur Herstellung kristalliner Partikel mit definierter Größenverteilung, insbesondere Partikel mit einer Größe, die sich für die Inhalation eignen.

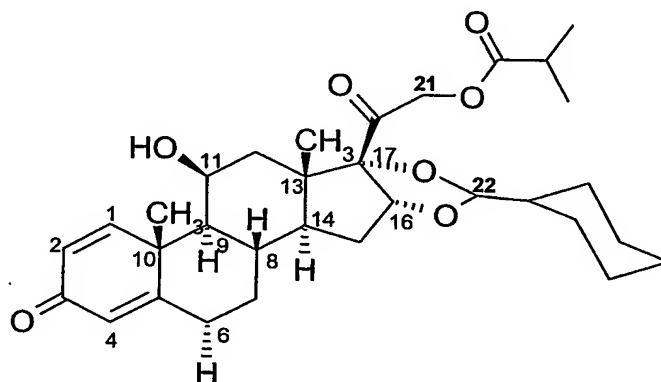
Ciclesonide ist der INN (International Nonproprietary Name) für eine Verbindung mit der chemischen Bezeichnung 16,17-[(Cyclohexylmethyl)bis(oxy)]-11-hydroxy-21-(2-methyl-1-oxopropoxy)-pregna-1,4-dien-3,20-dion [11beta, 16alpha (R)]. Die Herstellung von Ciclesonide sowie weiterer epimerer Pregna-1,4-dien-3,20-dion-16,17-acetal-21-ester mit anti-entzündlicher Wirkung, die am cyclischen Acetalring einen Butyl-, Isopropyl-, sec.-Butyl-, Cyclohexyl- oder Phenylrest tragen, und deren C-21-Hydroxylgruppe durch einen Acetyl- oder Isobutyrylrest acyliert ist, werden in der DE-OS 41 29 535 offenbart. Die Gewinnung des jeweiligen R-Epimeren wird, ausgehend von einer R/S-Mischung durch präparative Hochdruck-Flüssigkeitschromatographie (HPLC) beschrieben. In der internationalen Patentanmeldung WO 98/09982 A1 wird ein Verfahren zur Epimerenanreicherung des R-Epimers von Ciclesonide durch fraktionierte Kristallisation beschrieben. Dazu wird Ciclesonide, das als R/S-Mischung vorliegt, in einem geeigneten mit Wasser mischbaren organischen Lösungsmittel in der Siedehitze gelöst, Wasser zugegeben und die Mischung auf Raumtemperatur abgekühlt. Das so erhaltene, mit R-Epimer angereicherte Ciclesonide muss jedoch noch einer mechanischen Mikronisierung unterworfen werden, um die für inhalierbare pharmazeutische Zubereitungen notwendigen Partikelgrößen und -verteilungen zu erhalten. Es wäre wünschenswert, im Rahmen der chemischen Synthese von Ciclesonide, den Wirkstoff bereits als Verfahrensprodukt in einer Form zu erhalten, die Partikelgrößen und -verteilung aufweist, die sich direkt für die Weiterverarbeitung zu inhalierbaren Zubereitungen eignet. Damit könnte die zusätzliche mechanische Mikronisierung eingespart werden und mögliche Nachteile einer mechanischen Mikronisierung [z.B. Risiko der Verunreinigung, Bildung zu kleiner Partikel, verstärkte Aufnahme von Wasser durch die amorphen Strukturen des mikronisierten Produkts im Vergleich zu kristallinen Strukturen] könnten dadurch vermieden werden.

### **Beschreibung der Erfindung**

Überraschenderweise wurde nun gefunden, dass durch Auflösen von Ciclesonide in einem mit Wasser mischbaren Lösungsmittel und anschließender Zugabe dieser Ciclesonide-Lösung zu Wasser kristalli-

nes Ciclesonide anfällt, das - im Gegensatz zu dem Ciclesonide, das nach dem in der WO98/09982 A1 beschriebenen Verfahren erhalten wird- Partikelgrößen aufweist, die sich für die Inhalation eignen. Bei der Weiterverarbeitung zu inhalierbaren pharmazeutischen Zubereitungen kann daher eine mechanische Mikronisierung entfallen.

Gegenstand der Erfindung ist daher ein Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel I



Formel I

in kristalliner Form, mit definierter Partikelgröße umfassend die Schritte

- Herstellen einer Lösung der Verbindung der Formel I in einem geeigneten, mit Wasser mischbaren organischen Lösungsmittel;
- Zugabe der gemäß a) erhaltenen Lösung zu Wasser und
- Isolierung des gebildeten Niederschlags der Verbindung der Formel I.

Bei der Verbindung der Formel I handelt es sich um eine Verbindung mit der chemischen Bezeichnung 16,17-[(Cyclohexylmethyl)bis(oxy)]-11-hydroxy-21-(2-methyl-1-oxopropoxy)-pregna-1,4-dien-3,20-dion [11beta, 16alpha (R,S)]. Das R-Epimer (bezogen auf die absolute Konfiguration am C-22) dieser Verbindung führt den INN (International Nonproprietary Name) Ciclesonide. Erfindungsgemäß umfasst der Begriff Verbindung der Formel I das reine R-Epimer, das reine S-Epimer sowie R/S-Epimerengemische in jedem Mischungsverhältnis und auch pharmazeutisch akzeptable Solvate der Verbindung der Formel I.

Für die Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens geht man vorteilhafterweise von einer Verbindung der Formel I aus, die überwiegend als R-Epimer (bezogen auf die absolute Konfiguration am C-22) vorliegt. In überwiegend epimerenreiner Form bedeutet dabei erfindungsgemäß, dass das R-Epimer zu mindestens 90%, bevorzugt mindestens 95%, insbesondere mindestens 97%, besonders bevorzugt mindestens 99% vorliegt. Solche Verbindungen der Formel I, die überwiegend als R-Epimer vorliegen können beispielsweise analog dem in der WO02/38584 beschriebenen Syntheseverfahren und anschließende Acylierung oder durch präparative HPLC bzw. fraktionierte Kristallisation von

R/S-Epimerenmischungen der Verbindung der Formel I, wie in der Internationalen Patentanmeldung WO98/09982 beschrieben, erhalten werden.

Zur Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens wird die Verbindung der Formel I in einem geeigneten, mit Wasser mischbaren organischen Lösungsmittel gelöst. Als geeignete, mit Wasser mischbare organischen Lösungsmittel seien erfindungsgemäß genannt Alkohole, wie beispielsweise Methanol, Ethanol, N-Propanol und Isopropanol, Aceton, Tetrahydrofuran (THF) oder Dimethylformamid (DMF) sowie deren Gemische in jedem Mischungsverhältnis. Zweckmäßigerweise hat das Lösungsmittel dabei eine Temperatur von 10° C bis zum Siedepunkt des Lösungsmittel, bevorzugt eine Temperatur von 15° C bis zu einer Temperatur die 10° C unter der Siedetemperatur des Lösungsmittels liegt, insbesondere von 15° C bis 35° C, besonders bevorzugt von 20° C bis 25° C und ganz besonders bevorzugt hat das Lösungsmittel Raumtemperatur (d.h. Temperatur des Lösungsmittels entspricht der Temperatur des Raumes in dem das Verfahren durchgeführt wird). Die anschließende Zugabe dieser Lösung zu Wasser erfolgt zweckmäßigerweise unter Rühren und unter Beibehaltung der Temperatur des Lösungsmittels. Besonders bevorzugt erfolgt die Zugabe durch Zutropfen. Die Temperatur des Wassers beträgt erfindungsgemäß bevorzugt 10° C bis 50° C, bevorzugt 15° C bis 40 °C, ganz besonders bevorzugt 20° C bis 30° C. In einer bevorzugten Ausgestaltung hat das Wasser Raumtemperatur (d.h. Temperatur des Wassers entspricht der Temperatur des Raumes, in dem das Verfahren durchgeführt wird). Die Menge des Lösungsmittels das zum Lösen der Verbindung der Formel I verwendet wird, ist abhängig von der Art des Lösungsmittel und der Temperatur. Zweckmäßigerweise verwendet man mindestens soviel Lösungsmittel, dass die Verbindung der Formel I vollständig gelöst ist, bevorzugt etwas mehr. Die Menge an Wasser, die im erfindungsgemäßen Verfahren eingesetzt wird, ist zweckmäßigerweise so zu wählen, dass die gelöste Verbindung der Formel I nach Zugabe zum Wasser in quantitativer Form ausgefällt wird.

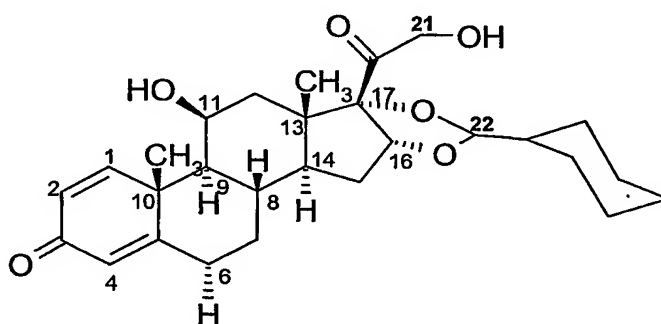
Die Isolierung des gebildeten Niederschlags erfolgt erfindungsgemäß bevorzugt durch Abtrennen des Niederschlags von der Lösung insbesondere durch Abfiltrieren des Niederschlags, Waschen des Niederschlags mit Wasser und anschließendes Trocknen.

Durch das erfindungsgemäße Verfahren wird die Verbindung der Formel I mit einer definierten Partikelgröße erhalten. Bei der definierten Partikelgröße handelt es sich erfindungsgemäß um eine Partikelgröße und Partikelverteilung, die sich für die Inhalation eignet. Unter einer für die Inhalation geeigneten Form werden Partikelgrößen verstanden mit einem aerodynamischen Durchmesser zwischen 1 und 10 µm, bevorzugt im Bereich von 1 bis 5 µm, besonders bevorzugt 1 bis 3 µm. Bevorzugt handelt es sich dabei um Zubereitungen, die bei der Partikelgrößenbestimmung einen  $X_{50}$ -Wert [Einheit: µm] von kleiner oder gleich 10, bevorzugt 7.5, ganz bevorzugt 3, besonders bevorzugt 2 aufweist. Erfindungsgemäß besonders hervorzuheben ist ein  $X_{50}$ -Wert im Bereich von 1.8 bis 2.0. Der  $X_{50}$ -Wert bei der Partikelgrößenbestimmung ist so zu verstehen, dass für 50 % des Gesamtvolumens aller Partikel der Parti-

keldurchmesser kleiner als der angegebene Wert ist. Die Bestimmung der Partikelgrößenverteilung kann beispielsweise durch Laserbeugung (Laser Diffraction) in der Festsubstanz nach bekannten Methoden erfolgen. Erfindungsgemäß bevorzugt erfolgt die Bestimmung der Partikelgrößenverteilung gemäß nach der Trockenmessmethode wie sie beispielsweise im Sympatec HELOS-LASER-Beuger oder einem äquivalenten Gerät zur Anwendung kommt (z.B. können die Geräteparameter am Sympatec HELOS-LASER-Beuger wie folgt eingestellt sein: Messzeit (5 s), Zeitbasis (1000 ms), Referenzmessdauer (5 s), Messbereich/Linse (R2 0,25/0,45 ..87,5 µm), Startbedingung (0,000 s nach Startknopf), Dispergiermodul (RHODOS + VIBRI), Auswertemodus (HRLD), Betthöhe (2 mm), Förderleistung (50 %), Dispergierdruck (3,50 bar, erlaubte Schwankung des tatsächlich gemessenen Druckes beträgt 3,30 bar bis 3,70 bar und Auswertung des Beugebildes nach Fraunhofer).

Erfindungsgemäß bevorzugt handelt es sich um eine kristalline, inhalierbare Form der Verbindung der Formel I mit einem möglichst hohen Anteil an Partikeln mit der Teilchengröße im Bereich von 1,5 µm bis 7,5 µm, bevorzugt 1,75 µm bis 6,5 µm, besonders bevorzugt 1,85 µm bis 5,5 µm, insbesondere 2 µm bis 5 µm. (Dieser Bereich stellt den inhalierbaren Anteil dar, der auf Grund seiner Größe nicht bereits im Mund- oder Rachenraum bei der Inhalation abgeschieden wird, bzw. wegen seiner Feinheit wieder exhaliiert wird). In einer beispielhaften Ausgestaltung der Erfindung handelt es sich um eine kristalline, inhalierbare Form der Verbindung der Formel I bei der maximal 55% [Vol.] der Partikel kleiner oder gleich 1.85 µm sind und mindestens 75% [Vol.] kleiner oder gleich 4.5 µm sind.

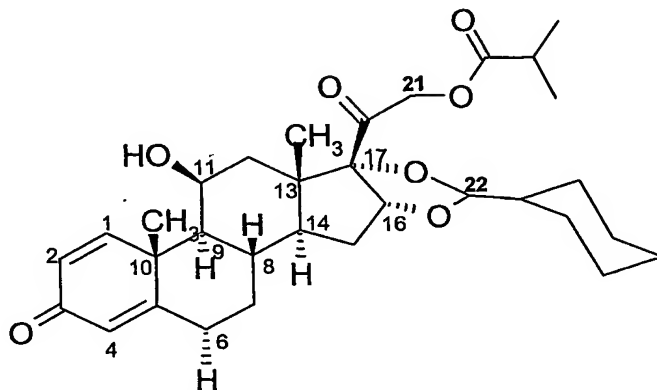
Die Herstellung der Verbindung der Formel I kann in an sich bekannter Weise erfolgen, beispielsweise so, wie in der DE-OS 41 29 535 beschrieben. Alternativ kann die Verbindungen der Formel I, auch ausgehend von der entsprechenden 21-Hydroxy-Verbindungen der Formel II



Formel II

durch Acylierung mit einem geeigneten Acylierungsmittel dargestellt werden. Solche 21-Hydroxyverbindungen sind beispielsweise beschrieben in der WO95/24416 und der WO02/38584. Die Acylierung kann dabei auf dem Fachmann bekannte Weise erfolgen, z.B. so wie in der WO98/09982 beschrieben.

Weiterer Gegenstand der Erfindung ist daher auch ein Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel I



### Formel 1

in kristalliner Form mit definierter Partikelgröße, umfassend die Schritte

- a) Herstellung von einer Verbindung der Formel I durch Acylierung einer Verbindung der Formel II mit einem geeigneten Acylierungsmittel;
- b) Kristallisation der unter a) erhaltenen Verbindung der Formel I durch Zugabe von Wasser zu einer Lösung der Verbindung in einem geeigneten mit Wasser mischbaren, organischen Lösungsmittel oder Erhitzen einer Suspension der Verbindung der Formel I in einem Gemisch aus einem geeigneten mit Wasser mischbaren organischen Lösungsmittel und Wasser;
- c) Abtrennen des erhaltenen, mit R-Epimeren angereicherten Niederschlags der Verbindung der Formel I von der Wasser-Lösungsmittelmischung;
- d) Gewünschtenfalls Wiederholen von Schritt b);
- e) Herstellen einer Lösung der unter c) erhaltenen Verbindung in einem geeigneten, mit Wasser mischbaren organischen Lösungsmittel;
- f) Zugabe der gemäß e) erhaltenen Lösung zu Wasser und
- g) Isolierung des gebildeten Niederschlags der Verbindung der Formel I.

Zur Durchführung der Schritte a), b) und c) des erfindungsgemäßen Verfahrens wird das R/S-Epimerengemisch der Formel I in einem geeigneten, mit Wasser mischbaren organischen Lösungsmittel gelöst, zweckmäßigerweise bei erhöhter Temperatur, insbesondere bei der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels. Die anschließende Zugabe von Wasser zu dieser Lösung erfolgt zweckmäßigerweise unter Rühren und unter Aufrechterhaltung der erhöhten Temperatur insbesondere der Siedetemperatur, wobei nach beendeter Wasserzugabe unter Rühren eine Abkühlung, bevorzugt auf Raumtemperatur, erfolgt. Alternativ kann das R/S-Epimerengemisch der Formel I in einem Gemisch aus Wasser und einem geeigneten, mit Wasser mischbaren organischen Lösungsmittel suspendiert werden und durch Erhitzen, insbesondere bis zur Siedetemperatur des Lösungsmittelgemisches in Lösung gebracht werden. Anschließend erfolgt unter Rühren eine Abkühlung der Lösung, bevorzugt auf

Raumtemperatur. Die Abkühlung erfolgt vorteilhafterweise langsam, bevorzugt über einen Zeitraum von 2 bis 10 Stunden. Die anschließende fraktionierte Kristallisation kann vorteilhafterweise durch die Zugabe von Kristallisationskeimen (z.B. Impfkristalle) beeinflusst werden, wobei bevorzugt Impfkristalle des jeweils reinen R-Epimeren der Formel I verwendet werden. Als geeignete, mit Wasser mischbare organische Lösungsmittel im Schritt b) des erfindungsgemäßen Verfahrens seien beispielsweise Aceton oder insbesondere Alkohole, wie iso-Propanol, n-Propanol, Methanol und bevorzugt Ethanol sowie deren Gemische in jedem Mischungsverhältnis genannt. Zweckmäßigerweise verwendet man zum Lösen von 0,18 mol R/S-Epimerengemisch der Formel I 190-700 ml des geeigneten mit Wasser mischbaren organischen Lösungsmittels, bevorzugt 300-400 ml. Vorzugsweise liegt das Volumenverhältnis des Wassers zu dem mit Wasser mischbaren organischen Lösungsmittel im Bereich zwischen 0,1-1 [v/v], insbesondere zwischen 0,25-0,75 [v/v].

Die anschließende Abtrennung [Schritt c)] des mit dem R-Epimeren angereicherten R/S-Epimerengemisches der Formel I von der Lösung erfolgt auf dem Fachmann bekannte Weise, insbesondere durch Filtration.

Für die Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens geht man vorteilhafterweise von solchen Verbindungen der Formel I aus, bei denen das R-Epimer bereits angereichert ist, beispielsweise der Gehalt an R-Epimer  $\geq 75\%$ , insbesondere  $\geq 85\%$  ist. Die Acylierung in Schritt a) erfolgt dabei auf dem Fachmann bekannte Weise, z.B. so wie in den Beispielen beschrieben durch Acylierung mit geeigneten Acylierungsmitteln wie Isobuttersäureanhydrid.

Die nach dem erfindungsgemäßen Verfahren erhaltene kristalline Verbindung der Formel I mit definierter Partikelgröße kann nun zu pharmazeutischen Zubereitungen weiterverarbeitet werden, ggf. in Kombination mit weiteren pharmazeutischen Wirkstoffen. In den pharmazeutischen Zubereitungen werden die Verbindung der Formel I entweder als solche, oder vorzugsweise in Kombination mit geeigneten pharmazeutischen Hilfsstoffen z.B. in Form von Tabletten, Dragees, Kapseln, Suppositorien, Pflastern, Emulsionen, Suspensionen, Gelen oder Lösungen eingesetzt, wobei der Wirkstoffgehalt vorteilhafterweise zwischen 0,1 und 95 % beträgt. Bevorzugt genannt sind pharmazeutische Zubereitungen zur topischen Verabreichung über die Lunge und über Schleimhäute, insbesondere die Nasenschleimhaut.

Welche Hilfsstoffe für die gewünschte pharmazeutische Zubereitung geeignet sind, ist dem Fachmann aufgrund seines Fachwissens geläufig. Neben Lösemitteln, Gelbildnern, Salbengrundlagen und anderen Wirkstoffträgern können beispielsweise Antioxidantien, Dispergiermittel, Emulgatoren, Konservierungsmittel, Lösungsvermittler oder Permeationspromotoren verwendet werden.



Für die Behandlung von Erkrankungen des Respirationstraktes wird die nach dem erfindungsgemäßen Verfahren erhaltene Verbindung der Formel I bevorzugt in inhalativer Form appliziert. Hierzu wird die Verbindung der Formel I entweder direkt als Pulver oder durch Vernebeln von Lösungen oder Suspensionen, die sie enthalten, verabreicht. Die Substanzen werden hierzu vorzugsweise in Form von Aerosolen inhalativ verabreicht, wobei die Aerosol-Teilchen fester, flüssiger oder gemischter Zusammensetzung einen Durchmesser von 0,5 bis 10  $\mu\text{m}$ , vorteilhafterweise von 2 bis 6  $\mu\text{m}$  haben.

Die Aerosolerzeugung kann beispielsweise durch druckgetriebene Düsenvernebler oder Ultraschallvernebler, vorteilhafterweise jedoch durch treibgasgetriebene Dosieraerosole oder treibgasfreie Anwendung von mikronisierten Wirkstoffen aus Inhalationskapseln erfolgen.

Je nach verwendetem Inhaliersystem enthalten die Arzneimittelzubereitungen neben den Wirkstoffen noch die erforderlichen Hilfsstoffe, wie beispielsweise Treibgase (z.B. HFA 134a oder 227), Lösungsmittel (z.B. Ethanol), oberflächenaktive Substanzen, Emulgatoren, Stabilisatoren, Konservierungsstoffe, Aromastoffe, Füllstoffe (z.B. Lactose bei Pulverinhalatoren) oder gegebenenfalls weitere Wirkstoffe.

Für die Inhalation geeignete pharmazeutische Zubereitungen von Ciclesonide und die Herstellung sind beispielsweise in der US 6120752, der US 6264923 oder der DE 19541689 beschrieben. Die Arzneimittelzubereitungen können nach dem Fachmann bekannten Verfahren hergestellt werden. Üblicherweise werden die Wirkstoffe (d.h. die Verbindung der Formel I, gewünschtenfalls in Kombination mit weiteren Wirkstoffen) mit einem Trägerstoff, der aus einem oder mehreren Hilfsstoffen besteht, zusammen gebracht. Im allgemeinen werden die Wirkstoffe dabei in festen und/oder flüssigen Trägern fein verteilt und dann zur gewünschten pharmazeutischen Zubereitung weiterverarbeitet.

Für die Zwecke der Inhalation stehen eine Vielzahl von Geräten zur Verfügung, mit denen Aerosole optimaler Partikelgröße erzeugt und unter Anwendung einer möglichst patientengerechten Inhalationstechnik appliziert werden können. Neben der Verwendung von Vorsatzstücken (Spacer, Expander) und birnenförmigen Behältern (z.B. Nebulator®, Volumatic®) sowie automatischen Sprühstoßauslösungen (Autohaler®) für Dosieraerosole stehen insbesondere bei den Pulverinhalatoren eine Reihe von technischen Lösungen zur Verfügung (z.B. Diskhaler®, Rotadisk®, Turbohaler® oder die in der EP 0 505 32, EP 407028, EP 650410, EP 691865, EP725725, WO99/21601, US 6120752 oder der US 6264923 beschriebenen Technologien), mit denen eine optimale Wirkstoffapplikation erzielbar ist.

Bezüglich der Zusammensetzung und Herstellung nasal zu verabreichender pharmazeutischer Zubereitungen wird beispielsweise auf die WO01/28562 und die WO01/28563 verwiesen.

Die folgenden Beispiele erläutern die Erfindung näher ohne sie einzuschränken. RT steht für Raumtemperatur, Min. für Minute(n), h für Stunde(n), Schmp. für Schmelzpunkt und abs. für absolut.

Beispiele

**1. Herstellung von kristallinem 16,17-[(Cyclohexylmethyl)bis(oxy)]-11-hydroxy-21-(2-methyl-1-oxopropoxy)-pregna-1,4-dien-3,20-dion [11beta, 16alpha (R,S)] mit definierter Partikelgröße**

16,17-[(Cyclohexylmethyl)bis(oxy)]-11-hydroxy-21-(2-methyl-1-oxopropoxy)-pregna-1,4-dien-3,20-dion [11beta, 16alpha (R,S)] wird bei der in der Tabelle angegebenen Temperatur in der entsprechenden Menge Ethanol gelöst. Die Lösung wird unter Beibehaltung der Temperatur und unter kräftigem Rühren in die angegebene Menge Wasser mit der angegebenen Wassertemperatur getropft. Der Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet.

Die Bestimmung des  $X_{50}$ -Wertes in der Tabelle erfolgt durch Laserbeugung nach der Trockenmessmethode an einem Sympatec HELOS-LASER-Beuger oder einem äquivalentem Gerät [Parameter: Messzeit (5 s), Zeitbasis (1000 ms), Referenzmessdauer (5 s), Messbereich/Linse (R2 0,25/0,45 ..87,5  $\mu$ m), Startbedingung (0,000 s nach Startknopf), Dispergiermodul (RHODOS + VIBRI), Auswertemodus (HRLD), Betthöhe (2 mm), Förderleistung (50 %), Dispergierdruck (3,50 bar, erlaubte Schwankung des tatsächlich gemessenen Druckes beträgt 3,30 bar bis 3,70 bar und Auswertung des Beugebildes nach Fraunhofer)]. Im Gegensatz zu dem in der WO98/09982 beschriebenen Kristallisationsverfahren wird keine Epimerenanreicherung beobachtet.

Beispiel	Ethanol (ml/g)	Ethanol- temp. (°C)	Wasser (ml/g)	Wasser- temp. (°C)	Ausbeute (%)	$X_{50}$ - Wert ( $\mu$ m)
1	5	RT	25,5	RT	94	2,0
2	7,5	RT	25,5	RT	95	1,8
3	7,5	RT	12,5	RT	95-98	1,9
4	7,5	RT	7,5	RT	96	2,0
5	7,5	RT	12,5	10	94-96	1,6
6	7,5	RT	12,5	30	92-95	1,9
7	7	RT	10	RT	97	1,8
8	7	RT	12	40	97	1,8
9	6	RT	10	20	90-97	1,8
10	6	RT	6	20	97	2,0
11	2,2	50	6	20	96-98	1,8
12	2,2	50	10	20	96	2,8
13	3	40	7	20	96	2,1
14	4	30	8	20	96	1,8
15	4	30	8	30	96-97	1,9
16	10	20	10	20	97	1,9

2. Epimerenanreicherung von 16,17-[(Cyclohexylmethyl)bis(oxy)]-11-hydroxy-21-(2-methyl-1-oxopropoxy)-pregna-1,4-dien-3,20-dion [11beta, 16alpha (R,S)] gemäß dem in der WO98/09982 beschriebenen Verfahren

2.1 316 g (584 mmol) 16,17-[(Cyclohexylmethyl)bis(oxy)]-11-hydroxy-21-(2-methyl-1-oxopropoxy)-pregna-1,4-dien-3,20-dion [11beta, 16alpha (R,S)], nachfolgend mit **A** bezeichnet, (Rohprodukt, Öl, Epimerenverhältnis R/S ca. 90/10) werden in 1.1 l abs. Ethanol gelöst und unter Sieden mit 700 ml Wasser versetzt. Man läßt unter heftigem Rühren auf RT kommen, saugt den Niederschlag ab, wäscht mit 500 ml abs. Ethanol/Wasser: 2/1 nach und trocknet 5 h bei 50°C im Vakuumtrockenschrank.

Ausbeute: 237 g (438 mmol, 75 %) **A**, Epimerenverhältnis R/S ca. 95/5.  
Schmp.: 199-201°C.

Das Produkt wird in 900 ml abs. Ethanol gelöst, unter Sieden mit 650 ml Wasser versetzt und wie oben angegeben isoliert.

Ausbeute: 209 g (386,5 mmol, 88 %) **A**, Epimerenverhältnis R/S ca. 97/3.  
Schmp.: 201-203°C.

Das Produkt wird in 800 ml abs. Ethanol gelöst, unter Sieden mit 450 ml Wasser versetzt und wie oben angegeben isoliert.

Ausbeute: 178 g (329 mmol, 85 %) **A**, Epimerenverhältnis R/S ca. 98,5/1,5.  
Schmp.: 205-206°C.

Das Produkt wird in 600 ml abs. Ethanol gelöst, unter Sieden mit 350 ml Wasser versetzt und wie oben angegeben isoliert.

Ausbeute: 161 g (298 mmol, 90,5 %) **A**, Epimerenverhältnis R/S > 99,5/0,5.  
Schmp.: 206,5-207°C.

2.2 1,5 g (2,77 mmol) **A** (Epimerenverhältnis R/S ca. 89/11) werden in 3 ml abs. Methanol gelöst und unter Sieden mit 1 ml Wasser versetzt. Man läßt unter Rühren auf RT kommen, saugt den Niederschlag ab, spült mit wenig Methanol/Wasser = 3/1 nach und trocknet wie oben.

Ausbeute: 1,21 g (80,6 %) **A**, Epimerenverhältnis R/S ca. 93:7.

**2.3** 5 g (9,25 mmol) **A** (Epimerenverhältnis R/S ca. 91,5/8,5) werden unter Sieden in 15 ml Isopropanol gelöst und mit 10 ml Wasser versetzt. Man läßt unter Rühren auf RT kommen, saugt den Niederschlag ab, spült mit wenig Isopropanol/Wasser = 2/1 nach und trocknet wie oben.

Ausbeute: 4 g (80 %) **A**, Epimerenverhältnis R/S ca. 94/6.

**2.4** 1,5 g (2,77 mmol) **A** (Epimerenverhältnis R/S ca. 89/11) werden unter Sieden in 4 ml Aceton gelöst und mit 1 ml Wasser versetzt. Man läßt unter Rühren auf RT kommen, saugt den Niederschlag ab, spült mit wenig Aceton/Wasser = 2/1 nach und trocknet wie oben.

Ausbeute: 1,12 g (75 %) **A**, Epimerenverhältnis R/S ca. 95/5.

**3. X<sub>50</sub>-Werte für 16,17-[(Cyclohexylmethylen)bis(oxy)]-11-hydroxy-21-(2-methyl-1-oxopropoxy)-pregna-1,4-dien-3,20-dion [11beta, 16alpha (R,S)], das durch fraktionierte Kristallisation gemäß dem in der WO98/09982 beschriebenen Verfahren erhalten wurde**

Nachfolgende Tabelle enthält X<sub>50</sub>-Werte für 16,17-[(Cyclohexylmethylen)bis(oxy)]-11-hydroxy-21-(2-methyl-1-oxopropoxy)-pregna-1,4-dien-3,20-dion [11beta, 16alpha (R,S)], das gemäß dem in der WO98/09982 beschriebenen Verfahren (siehe Beispiel 2) erhalten wurde. Die Bestimmung des X<sub>50</sub>-Wertes erfolgt nach einem geeigneten Verfahren. Die Spalte Ethanol/Wasser betrifft das Volumenverhältnis von Ethanol zu Wasser, das zur Kristallisation verwendet wurde.

Beispiel	Ethanol/Wasser	X <sub>50</sub> -Wert (µm)
1	1/0,65	26,57
2	1/0,55	33,79
3	1/0,6	35,25
4	1/0,7	21,82
5	1/0,4	37,02
6	1/0,8	20,83

Ergebnis: Das nach dem in der WO98/09982 beschriebenen Verfahren erhaltene 16,17-[(Cyclohexylmethylen)bis(oxy)]-11-hydroxy-21-(2-methyl-1-oxopropoxy)-pregna-1,4-dien-3,20-dion [11beta, 16alpha (R,S)] weist deutlich größere X<sub>50</sub>-Werte auf. Diese liegen nicht im Bereich von X<sub>50</sub>-Werten von Partikelgrößen die zur Inhalation geeignet sind.

**4. Herstellung der Ausgangsverbindungen der Formel I durch Acylierung**

**A:** 16,17-[(Cyclohexylmethylen)bis(oxy)]-11-hydroxy-21-(2-methyl-1-oxopropoxy)-pregna-1,4-dien-3,20-dion [11beta, 16alpha (R,S)]

10 g 16,17-[(Cyclohexylmethylen)bis(oxy)]-11,21-dihydroxypregna-1,4-dien-3,20-dion [11beta, 16alpha (R,S)] und 6 g Kaliumcarbonat werden in 50 ml Aceton suspendiert, unter Rühren mit 4,4 ml Isobuttersäureanhydrid versetzt und 2,5 h unter Rückfluß erwärmt. Nach Abkühlen auf RT wird die Suspension langsam mit 100 ml Wasser versetzt. Das Produkt wird abgesaugt, mit Wasser nachgewaschen und getrocknet. Die Anreicherung des R-Epimeren erfolgt wie vorne beschrieben.

Ausbeute Rohprodukt: 11,4 g (99,3 % d.Th.) 16,17-[(Cyclohexylmethylen)bis(oxy)]-11-hydroxy-21-(2-methyl-1-oxopropoxy)-pregna-1,4-dien-3,20-dion [11beta, 16alpha (R,S)].

**Bestimmung der Epimerenverhältnisse für Verbindungen der Formel I**

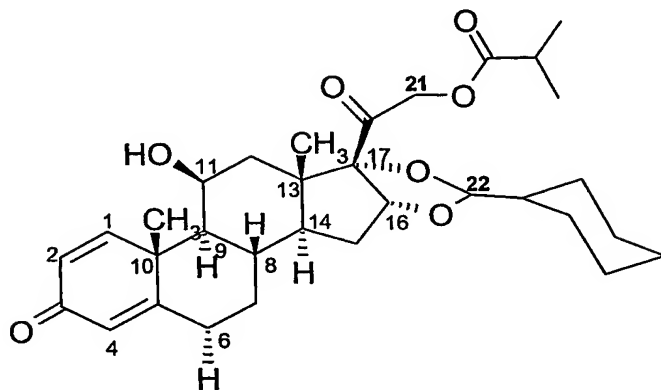
Die Bestimmung der Epimerenverhältnisse erfolgt mittels HPLC.

HPLC-Bedingungen:

Säulenmaterial:	Hypersil C18, 5 µm, 125x4,6 mm
Detektorwellenlänge:	242 nm
Probenkonzentration:	0,5-1,5 mg/ml
Aufgabevolumen:	20 µl
Fluß:	1 ml/min
Ofentemperatur:	20°C
Verbindung A:	Eluent Wasser (45 %) / Ethanol (55 %)

Patentansprüche

## 1. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel I

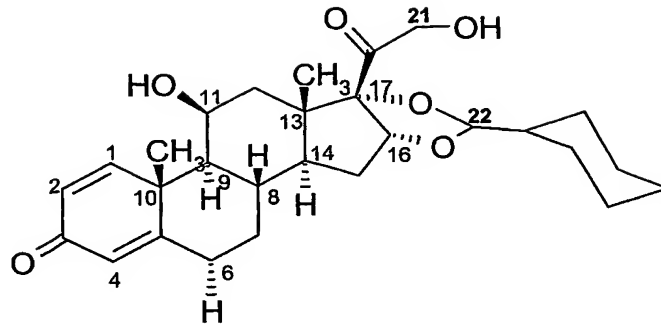


Formel I

in kristalliner Form, mit definierter Partikelgröße umfassend die Schritte

- a) Herstellen einer Lösung der Verbindung der Formel I in einem geeigneten, mit Wasser mischbaren organischen Lösungsmittel;
  - b) Zugabe der gemäß a) erhaltenen Lösung zu Wasser und
  - c) Isolierung des gebildeten Niederschlags der Verbindung der Formel I.
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei dem geeigneten, mit Wasser mischbaren organischen Lösungsmittel um einen Alkohol handelt.
3. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass es sich um einen Alkohol ausgewählt aus der Gruppe Methanol, Ethanol, N-Propanol und Isopropanol oder Gemische in jedem Mischungsverhältnis davon handelt.
4. Verfahren nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass es sich um Ethanol handelt.
5. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass es sich um Aceton, Tetrahydrofuran oder Dimethylformamid handelt.
6. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Temperatur des geeigneten mit Wasser mischbaren organischen Lösungsmittels im Bereich von 15° C bis zu 10° C unter der Siedetemperatur des Lösungsmittels liegt.

7. Verfahren nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass die Temperatur des geeigneten mit Wasser mischbaren organischen Lösungsmittels der Raumtemperatur entspricht, bei der das Verfahren durchgeführt wird.
8. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Temperatur des Wassers von 10 bis 50° C beträgt.
9. Verfahren nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass die Temperatur des Wassers der Raumtemperatur entspricht, bei der das Verfahren durchgeführt wird.
10. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Verbindung der Formel I die chemische Bezeichnung 16,17-[(Cyclohexylmethylen)bis(oxy)]-11-hydroxy-21-(2-methyl-1-oxopropoxy)-pregna-1,4-dien-3,20-dion [11beta, 16alpha (R,S)] hat.
11. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Verbindung der Formel I im wesentlichen als R-Epimer vorliegt.
12. Verfahren nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, dass der Anteil an R-Epimeren in der Verbindung der Formel I mehr als 95% beträgt.
13. Verfahren nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, dass es sich um Ciclesonide handelt.
14. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der nach Schritt c) erhaltene Niederschlag anschließend getrocknet wird.
15. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, nach Anspruch 1 in kristalliner Form mit definierter Partikelgröße, umfassend die Schritte
  - a) Herstellung von einer Verbindung der Formel I durch Acylierung einer Verbindung der Formel II



Formel II

mit einem geeigneten Acylierungsmittel;

- b) Kristallisation der unter a) erhaltenen Verbindung der Formel I durch Zugabe von Wasser zu einer Lösung der Verbindung in einem geeigneten mit Wasser mischbaren, organischen Lösungsmittel oder Erhitzen einer Suspension der Verbindung der Formel I in einem Gemisch aus einem geeigneten mit Wasser mischbaren organischen Lösungsmittel und Wasser;
  - c) Abtrennen des erhaltenen, mit R-Epimeren angereicherten Niederschlags der Verbindung der Formel I von der Wasser-Lösungsmittelmischung;
  - d) Gewünschtenfalls Wiederholen von Schritt b);
  - e) Herstellen einer Lösung der unter c) erhaltenen Verbindung in einem geeigneten, mit Wasser mischbaren organischen Lösungsmittel;
  - f) Zugabe der gemäß e) erhaltenen Lösung zu Wasser und
  - g) Isolierung des gebildeten Niederschlags der Verbindung der Formel I.
16. Verfahren nach Anspruch 1, wobei die Partikelgröße durch einen  $X_{50}$ -Wert von kleiner oder gleich 10 gekennzeichnet ist.
17. Verfahren nach Anspruch 16, wobei die Partikelgröße durch einen  $X_{50}$ -Wert von im Bereich von 1.8 bis 2.0 gekennzeichnet ist.
18. Verfahren nach Anspruch 15 wobei es sich bei den in den Schritten b) und e) verwendeten organischen Lösungsmittel um gleiche Lösungsmittel handelt.
19. Verbindung der Formel 1 erhältlich nach Anspruch 1, wobei die Verbindung in inhalierbarer Form vorliegt.
20. Verbindung nach Anspruch 19, wobei die Partikelgröße der Verbindung der Formel I einen  $X_{50}$ -Wert im Bereich von 1.8 bis 2.0 aufweist.



21. Kristallines Ciclesonide mit einer Partikelgröße die durch einen  $X_{50}$ -Wert von kleiner oder gleich 10 gekennzeichnet ist.
22. Kristallines Ciclesonide mit einer Partikelgröße die durch einen  $X_{50}$ -Wert von im Bereich von 1.8 bis 2.0 gekennzeichnet ist.

**Zusammenfassung**

Die Erfindung betrifft ein neues Verfahren zur Herstellung von kristallinem Ciclesonide mit einer vorteilhaften Partikelgröße und die Verwendung zur Herstellung von pharmazeutischen Zubereitungen, insbesondere zur topischen Anwendung. Das nach dem neuen Verfahren erhaltene kristalline Ciclesonide weist vorteilhafte aerodynamische Eigenschaften auf und kann ohne weitere mechanische Mikronisierung zu inhalierbaren oder nasal zu verabreichenden pharmazeutischen Zubereitungen weiterverarbeitet werden.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☒ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**